Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Ueber den Einfluß von Oxalat auf die Gerinnbarkeit des Blutes in vivo

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Rudolph von Goeldel

aus Berlin.

Tag der Promotion: 9. März 1940

Rudolph Pfau, Buchdruckerei u. Verlag, Berlin NW. 7, Luisenstr. 21

M 480

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Heubner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bei der Bedeutung, die der Gerinnungsfähigkeit des Blutes als Schutzmechanismus bei Verletzungen und bei Operationen zukommt, muß eine Mitteilung in „The New York Times" vom 30. April 1939 besondere Beachtung finden. Es wurde dort über einen Vortrag von A. Steinberg und W. R. Brown von der Forschungsabteilung des Kensington-Hospitals für Frauen in Philadelphia berichtet, in dem die genannten Autoren mitteilten, daß sie schwerste Blutungen, die jeder sonstigen Behandlung trotzten, durch intravenöse Gaben von 3 mg Oxalsäure, gelöst in destilliertem Wasser, in kurzer Zeit zum Stehen bringen konnten. Es werden Erfolge bei der Behandlung traumatischer, postoperativer, cholaemischer und auch haemophiler Blutungen erwähnt. An gesunden Kaninchen wurde nach intravenöser Injektion von 3 mg Oxalsäure eine Reduktion der normalen Gerinnungszeit um durchschnittlich 50—60% gefunden, ein Befund, der sich nach der erwähnten Zeitungsnotiz in Anwesenheit von A. C. Ivy reproduzieren ließ.

Dieser Befund, daß Oxalat in vivo die Blutgerinnung beschleunigen soll, steht im Gegensatz zu der bekannten Tatsache, daß Oxalat in vitro die Blutgerinnung hemmt. Aber schon früher einmal ist über eine gerinnungsbeschleunigende Wirkung des Oxalates berichtet worden, und zwar von Pickering und Hewitt(1). Diese hatten im Jahre 1925 die Beobachtung gemacht, daß kleine Dosen von intravenös gegebenem Kaliumoxalat bei Katzen gerinnungsfördernd wirken. Da damit an zwei verschiedenen Stellen diese zunächst paradox erscheinende Wirkung des Oxalates beobachtet wurde, schien diese vielleicht praktisch bedeutsame Frage einer Nachprüfung wert zu sein. Dies umsomehr, als es ja nicht angeht, aus der Wirkung des Oxalates auf die Blutgerinnung in vitro ohne weiteres auf die Verhältnisse in vivo zu schließen.

Methode.

Die große Zahl von Methoden, die für die Bestimmung der Blutgerinnungszeit angegeben worden sind, lassen erkennen, wie groß die hier bestehenden Schwierigkeiten sind, objektive und reproduzierbare Werte zu gewinnen. Denn die Gerinnung des Blutes wird von Außenfaktoren entscheidend beeinflußt. Da es mir bei meinen Versuchen darauf ankam, eine Verkürzung der Gerinnungszeit zu erfassen, mußte ich eine Methode bevorzugen, bei der die normale Gerinnungszeit möglichst lang war. Schon aus diesem Grunde galubte ich, die in der Klinik häufig verwendete Methode von Bürker (2) trotz ihres Vorzuges der Einfachheit nicht anwenden zu sollen. Ferner war bei der Wahl der Methode zu berücksichtigen, daß die Gerinnungszeit des Blutes stark von der Art der Versuchsgefäße beeinflußt wird. Es sind hier beträchtliche Fehlermöglichkeiten gegeben, die besonders dann in Erscheinung treten, wenn eine große Oberfläche des Blutes mit dem Versuchsgefäß in Berührung steht. Das gilt zum Beispiel für die Untersuchung der Blutgerinnungszeit in Glaskapillaren. Die Bedeutung von Phasengrenzflächen für die Blutgerinnungszeit ist ja zur Genüge bekannt (3). Ich habe mich auch in Kontrollversuchen des öfteren davon überzeugen können, daß zum Beispiel bei Auftreten von Luftblasen oder Schaum ganz wesentlich verkürzte Gerinnungszeiten gefunden werden. Einen Fortschritt scheint die kürzlich von Dyckerhoff, Goossens und Schwantke (4) angegebene Methode zu bringen, die auf der Recalcificierung von Oxalatplasma beruht. Ich erhielt mit dieser Methode bei einer Reihe von Normalversuchen auch recht gut übereinstimmende Werte. Für die vorliegende Fragestellung erschien mir diese Methode jedoch deshalb nicht geeignet, weil ich bei meinen Versuchen ja gerade die Wirkung von Oxalat in vivo untersuchen wollte.

Zur Erfüllung der Forderung einer möglichst geringen äußeren Beeinflussung des Blutes und einer nicht allzu kurzen normalen Gerinnungszeit erwies sich folgende Methode als zweckmäßig. 1 ccm Blut wurde nach der Entnahme sofort in kurze Reagenzgläser mit 16 mm äußerem Durchmesser überführt. Diese waren im Wasserbad bei 20° schwenkbar aufgehängt. Die Gläser bestanden sämtlich aus der gleichen schwer schmelzbaren Glassorte und waren innen sorgfältig dreifach paraffiniert. Als Gerinnungszeit wurde die Zeit gemessen, die zwischen der Entnahme des Blutes und dem Fehlen einer Meniskusveränderung bei Schwenkung der Gläser um 85°

lag. Die Schwenkung wurde in Abständen von einer Minute vorgenommen. Ich erhielt bei diesem Verfahren an Hunden gut reproduzierbare Werte. Vergleichsbestimmungen zeigten Schwankungen von $\pm$ 3 Minuten bei einer mittleren Gerinnungszeit von 30 Minuten, meist stimmten die Parallelwerte auf 2 Minuten überein.

Vorversuche.

Da die Angaben der amerikanischen Autoren der allgemeinen Erfahrung mit der Oxalatwirkung in vitro widersprechen, hielt ich es für nötig, gründliche Vorversuche zur Klärung der Frage durchzuführen, ob die gerinnungsbeschleunigende Wirkung des intravenös verabreichten Oxalates nicht durch einen methodischen Irrtum bedingt sein könne. Entsprechend der Mitteilung der amerikanischen Autoren benutzte ich zunächst Kaninchen als Versuchstiere. Das Blut wurde mittels Spritze mit nicht rostender, weiter Stahlkanüle (Nr. 1) aus der lateralen Ohrvene nach Hyperaemisierung des Ohres mit Xylol entnommen. Bei Messung der normalen Gerinnungszeit an verschiedenen Tieren ergaben sich indessen immer wieder auffällig starke individuelle Unterschiede. Die Werte lagen zwischen 12 und 37 Minuten. Die gleiche Erfahrung haben Mulli und Standenath (8) sowie Stromberg (5) an Kaninchen auch bei Anwendung anderer Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit gemacht. Es erschien daher fraglich, ob das Kaninchen überhaupt als geeignetes Versuchstier für wiederholte Gerinnungsbestimmungen angesehen werden kann.

Nach dieser Feststellung war es umso notwendiger, die Frage zu prüfen, ob die einmal gefundene normale Gerinnungszeit beim Kaninchen sich auch bei wiederholter Entnahme reproduzieren ließe. Das war in keiner Weise der Fall. Bei Vergleichsbestimmungen, die am gleichen Tier in Abständen von 30 Minuten vorgenommen wurden, war die Gerinnungszeit bei der zweiten Bestimmung fast stets kürzer als bei der ersten Entnahme, und zwar im Mittel um 20%. Auch Fortlassen der Xylolvorbehandlung oder Vornahme der zweiten Blutentnahme aus der anderen, bis dahin nicht punktierten Ohrvene, hatten auf diese Verkürzung der Gerinnungszeit bei wiederholter Entnahme keinen wesentlichen Einfluß.

Da die amerikanischen Autoren ihre Untersuchungen anscheinend nur am Kaninchen vorgenommen haben, muß ich es für möglich halten, daß ihre Resultate durch die oben erwähnten Fehlermöglich-

keiten beeinträchtigt sind. Dies umsomehr, als schon Reinert und Winterstein (6) bei wiederholten Blutentnahmen am Kaninchen eine solche Abnahme der Gerinnungszeit mit jeder Entnahme gefunden haben.

Oxalatversuche.

Trotz dieser Unsicherheit glaubte ich, einige Oxalatversuche an Kaninchen gemäß den Versuchen von Steinberg und Brown durchführen zu sollen, da es immerhin möglich wäre, daß gewisse gesetzmäßige Veränderungen der Blutgerinnungszeit nach Oxalat zum Ausdruck kommen könnten. Ich verwandte Oxalat in Form von freier Oxalsäure, Ammoniumoxalat und Natriumoxalat. Es wurden an verschiedenen Tieren jeweils intravenöse Injektionen von 1, 3, 5, 10, 15 und 20 mg Oxalat pro Tier vorgenommen. Die Tiere wogen 1,5—2,5 kg. Bei Dosen von 3 und 5 mg Natriumoxalat war bei einem Teil der Tiere eine Abnahme der Gerinnungszeit um durchschnittlich 15—20% feststellbar (Tab. 1). Da aber, wie oben ausgeführt, die zweite Blutentnahme ohnehin einen kürzeren Wert gibt, ist dieser Befund keineswegs als beweisend anzusehen. Hinzu kommt, daß bei einigen Fällen die Gerinnungszeit nach Injektion von 3 mg Natriumoxalat eine deutliche Zunahme zeigte. Auch die höheren und tieferen Dosen ließen in einem Teil der Fälle eine solche Zunahme der Gerinnungszeit erkennen. Dieses Verhalten ist deshalb auffällig, weil ich bei wiederholten Bestimmungen in Kontrollversuchen wohl eine Abnahme, nie jedoch eine Zunahme der Gerinnungszeit gefunden habe.

Tabelle 1.

Wirkung von 1, 3, 5, 10, 15 und 20 mg Natriumoxalat auf die Blutgerinnungszeit beim Kaninchen.

Tier Nr.	Normale Gerinnungszeit in Minuten	Na-Oxalatdosis in mg	Aenderung der Gerinnungszeit in Minuten
1	35′	1	— 1′ 45″
2	24′	1	+ 0′ 15″
3	16′ 30″	3	+ 5′ 30″
4	19′	3	+ 1′ 15″
5	19′ 30″	3	+ 4′
6	26′ 15″	3	— 7′ 30″
7	22′ 30″	3	+ 3′ 15″

Tier Nr.	Normale Gerinnungszeit in Minuten	Na-Oxalatdosis in mg	Aenderung der Gerinnungszeit in Minuten
8	18′ 45″	3	— 4′
9	29′	3	— 2′ 15″
10	34′	5	— 6′ 30″
11	29′ 45″	5	— 3′ 30″
12	26′	5	— 3′ 45″
13	26′ 15″	10	+ 5′ 45″
14	13′ 30″	10	+ 1′ 15″
15	18′ 15″	15	+ 4′ 15″
16	24′ 15″	15	— 2′ 45″
17	22′ 30″	20	+ 0′ 45″
18	36′ 45″	20	— 2′ 45″

Im Ganzen dürften die Ergebnisse an Kaninchen zeigen, daß von einer so einschneidenden Wirkung von Oxalat auf die Blutgerinnungszeit, wie man sie entsprechend der Mitteilung der amerikanischen Autoren erwarten müßte, keine Rede sein kann.

Da, wie oben ausgeführt, die Blutgerinnungszeit beim Kaninchen stark individuell verschieden ist und sich zu dem bei wiederholter Entnahme nicht reproduzieren läßt, hielt ich es für zweckmäßig, die Versuche am Kaninchen abzubrechen und weitere Untersuchungen an einem größeren Versuchstier (Hund) vorzunehmen.

Vorversuche.

Die Untersuchungen an Hunden habe ich im Prinzip genau so wie beim Kaninchen durchgeführt. Die verwendeten Tiere hatten ein Gewicht von 10—15 kg. Ihre Gesamtzahl betrug 15. Die Gerinnungszeiten erwiesen sich in engeren Grenzen als beim Kaninchen konstant. Bei verschiedenen Tieren fand ich nur Schwankungen zwischen 25 und 35 Minuten, bei den meisten Tieren lag die normale Gerinnungszeit bei 28 Minuten. Werte unter 25 Minuten fand ich an unbehandelten Tieren nie. Mehrmalige Blutentnahmen in kurzen Abständen hatten — im Gegensatz zu den Erfahrungen am Kaninchen — keine Aenderung der Gerinnungszeit zur Folge. Im Gegenteil ließ sich der einmal gefundene Wert, wie Kontrollversuche zeigten, wiederholt reproduzieren. Ebenso wenig hatte intravenöse Injektion von destilliertem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung in den in Frage kommenden Men-

gen einen nachweisbaren Einfluß auf die Gerinnungszeit. Nach diesen Ergebnissen erschienen Hunde zur Durchführung von Gerinnungsversuchen gut geeignet.

Oxalatversuche.

In Anlehnung an die Angaben der amerikanischen Autoren führte ich auch an Hunden zunächst Versuche mit freier Oxalsäure in Dosen von 5 und 10 mg pro Tier durch. Dabei erhielt ich widersprechende und meist negative Ergebnisse. Ich beschränkte mich deshalb in Zukunft auf die Anwendung des neutralen Natriumoxalates. Als Dosis wählte ich zunächst 10 mg pro Tier. Nach intravenöser Injektion dieser Oxalatmenge konnte ich eine etwa 40 Minuten anhaltende Verkürzung der Gerinnungszeit feststellen, die in 2 Fällen 22 Minuten unterschritt. Nach einer Stunde waren die normalen Werte wieder erreicht. Dies Ergebnis war wiederholt reproduzierbar (Abb. 1).

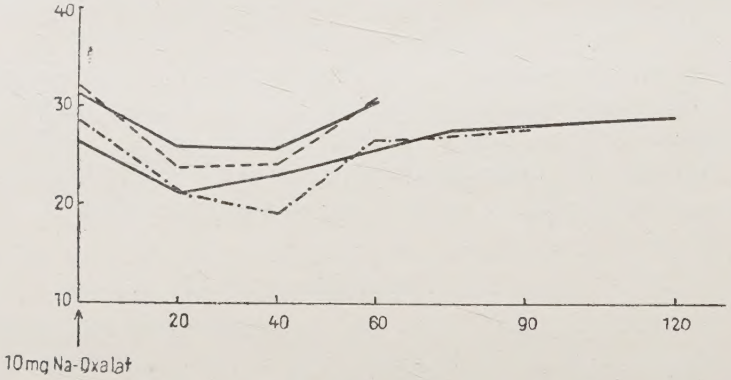

Abb. 1.

Einfluß der intravenösen Injektion von 10 mg Natriumoxalat (Pfeil) auf die Gerinnungszeit des Blutes bei 4 Hunden.

Ordinate: Gerinnungszeit in Minuten.
Abscisse: Zeit in Minuten.

Wenn damit ein gewisser gerinnungsbeschleunigender Effekt intravenöser Oxalatgaben wahrscheinlich gemacht ist, so ist dieser doch ohne Zweifel nur gering.

Nach intravenöser Verabreichung von 5, 20 und 100 mg Natriumoxalat konnte ich keine reproduzierbaren Veränderungen der Gerinnungszeit beobachten. Dieses Verhalten ist insofern auffällig, als

demnach die Oxalatwirkung an eine sehr eng begrenzte Dosis gebunden zu sein scheint.

Versuche mit künstlich verlängerter Gerinnungszeit.

Um ein klareres Bild über den Ablauf der Oxalatwirkung zu bekommen, wiederholte ich die Versuche mit Oxalat bei künstlich verlängerter Gerinnungszeit. Zur Verlängerung der Gerinnungszeit verwandte ich Heparin. Diese Substanz erschien mir besonders zweckmäßig, weil sie im Organismus eine physiologische Rolle bei der Blutgerinnung zu spielen scheint. Nach Howell scheint das Heparin ein Antiprothrombin zu sein (7). Es stand mir das Präparat der Firma Schering zur Verfügung.*

Zunächst habe ich den Ablauf der normalen Heparinwirkung bei Anwendung verschiedener Dosen untersucht. Geringere Dosen als 5 mg pro kg Tier hatten eine nur unsichere Wirkung. Nach 10 mg/kg stieg die Gerinnungszeit innerhalb weniger Minuten auf etwa den doppelten Wert an, blieb etwa 20 Minuten lang auf gleichbleibenden erhöhten Werten, um dann langsam abzusinken. Nach 20 mg/kg erreichte die Verlängerung der Gerinnungszeit im Mittel das dreifache des normalen Wertes und hielt etwa um die Hälfte länger an, als nach 10 mg/kg. Nach 40 und 50 Minuten war noch eine Verlängerung der Gerinnugszeit um durchschnittlich 20% feststellbar. Der Abfall der Heparinwirkung erfolgte also langsam. Bei der Mehrzahl der Tiere war nach einer Stunde die normale Gerinnungszeit wieder erreicht. Diese Ergebnisse entsprachen den kürzlich von Reinert und Winterstein (6) mitgeteilten Befunden.

Als Nebenwirkung trat etwa bei der Hälfte der Tiere ungefähr 15 Minuten nach der intravenösen Injektion der hohen Heparindosis Muskelzittern, Erbrechen und Diarrhoe auf.

Kombination von Heparin und Oxalat.

Nachdem damit der Verlauf der normalen Heparinwirkung ermittelt war, untersuchte ich den Einfluß von Oxalat auf die durch 20 mg/kg Heparin verlängerte Gerinnungszeit. Und zwar führte ich diese Versuche zunächst an 2 bisher weder mit Oxalat noch mit Heparin behandelten Tieren durch. Ich ging dabei in folgender Weise vor: 10 Minuten nach der Heparininjektion wurde der Anstieg der Gerinnungszeit gemessen. Unmittelbar nach dieser ersten Blutentnahme injizierte ich 10 mg Natriumoxalat pro Tier intravenös. In

* Für die freundliche Ueberlassung von Heparin habe ich der Firma Schering A.-G. zu danken.

Abständen von 10—15 Minuten wurde dann die Gerinnungszeit bis zur Rückkehr zu normalen Werten gemessen, und auf diese Weise der Wirkungsablauf verfolgt. Das Ergebnis solcher Versuche zeigen die Abbildungen 2 und 3.

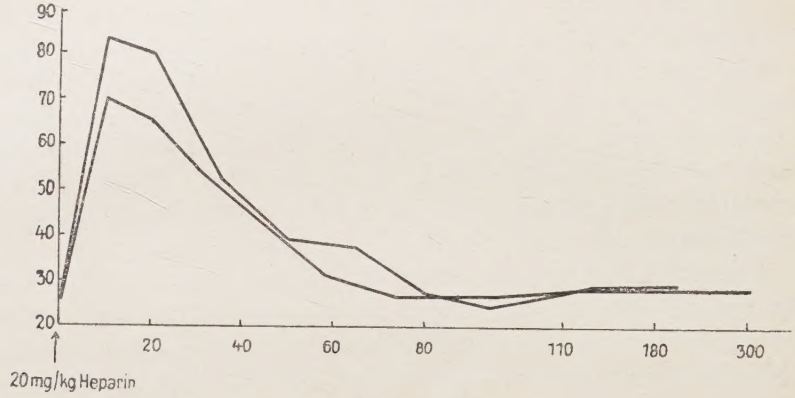

Abb. 2.

Verlauf der Heparinwirkung (20 mg/kg) auf die Blutgerinnungszeit bei 2 Hunden.

Ordinate: Gerinnungszeit in Minuten.
Abscisse: Zeit in Minuten.

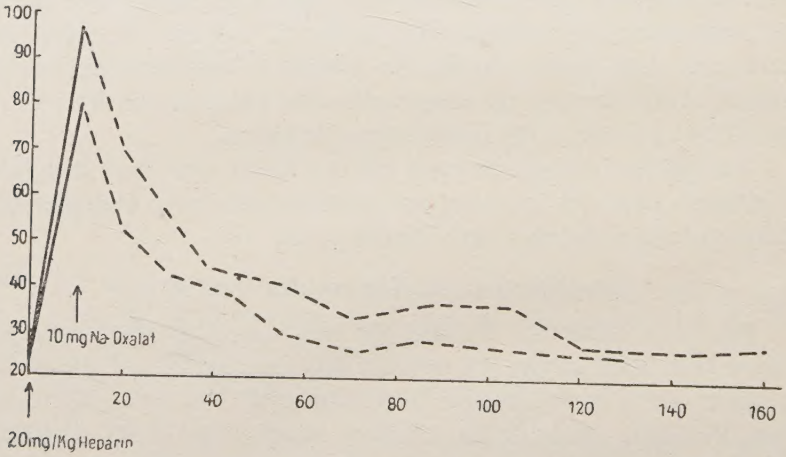

Abb. 3.

Wirkung einer intravenösen Injektion (Pfeil) von 10 mg Natriumoxalat auf den Ablauf der Heparinwirkung bei 2 anderen Hunden.
Durchgezogene Linie: Anstieg der Gerinnungszeit unter der Wirkung des Heparins.
Gestrichelte Linie: Weiterer Kurvenverlauf nach Injektion von Natriumoxalat.

Wenn man die beiden Kurventafeln, von denen die erste die Wirkung von Heparin auf die Gerinnungszeit, die zweite den Einfluß einer nachträglichen Oxalatinjektion auf den Ablauf dieser Wirkung zeigt, miteinander vergleicht (Abb. 2 und 3), so ist ohne Zweifel festzustellen, daß der Abfall der Kurven nach der Oxalatinjektion s t e i l e r verläuft als bei dem Versuch mit Heparin allein, und zwar obwohl die Verlängerung der Gerinnungszeit durch Heparin in den Oxalatversuchen höhere Werte erreicht hat, als in den Kontrollversuchen. Damit scheint die Injektion von Oxalat einen gewissen Einfluß auf die Heparinwirkung zu haben.

Um besser vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, führte ich dann weitere Heparinversuche ohne und mit nachträglicher Oxalatinjektion am g l e i c h e n Tier nacheinander durch. Dies geschah in der Weise, daß zunächst am Versuchstier der Ablauf der Heparinwirkung kurvenmäßig in der oben beschriebenen Weise verfolgt wurde. Nach einer Zwischenpause von 5—7 Tagen erfolgte dann am selben Tier die Untersuchung der Oxalatwirkung. Hierzu wurde zunächst Heparin injiziert, und nach 10 Minuten Blut zur Bestimmung der Gerinnungszeit entnommen. Sofort danach erfolgte die Injektion von Oxalat. Der Ablauf der Wirkung wurde durch Bestimmung der Gerinnungszeit in Abständen von 10—15 Minuten verfolgt.

Das Ergebnis solcher Versuche ist in den Abbildungen 4—8 wiedergegeben.

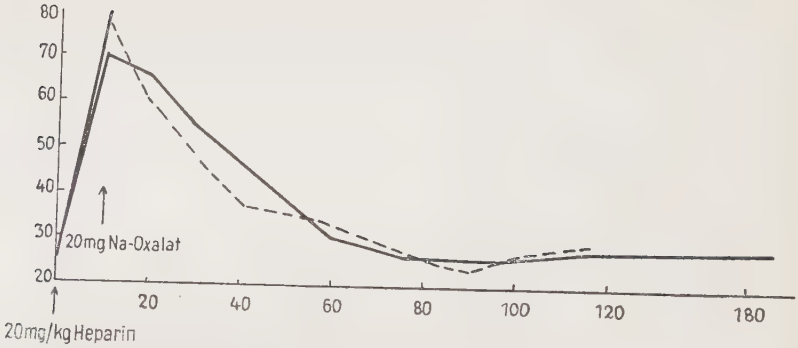

Abb. 4.

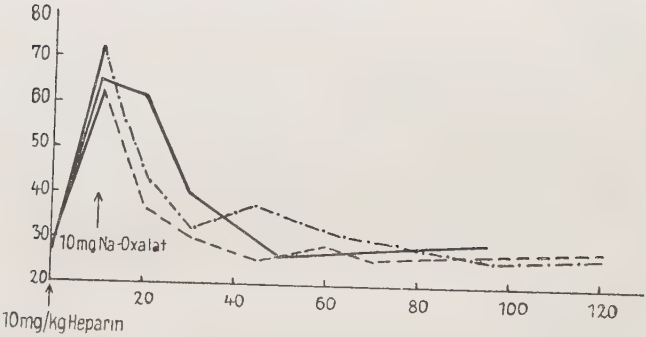

Abb. 5.

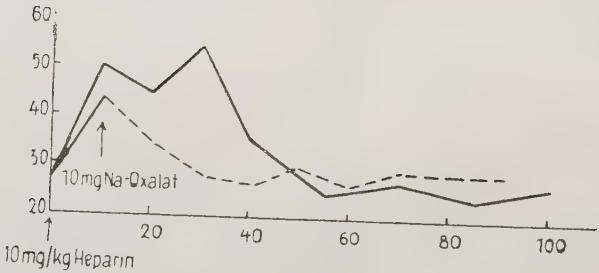

Abb. 6.

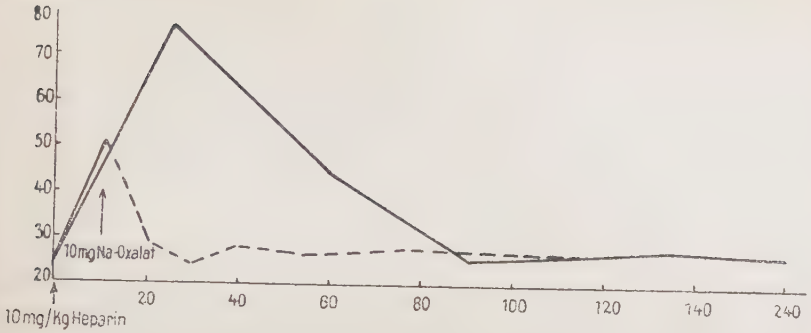

Abb. 7.

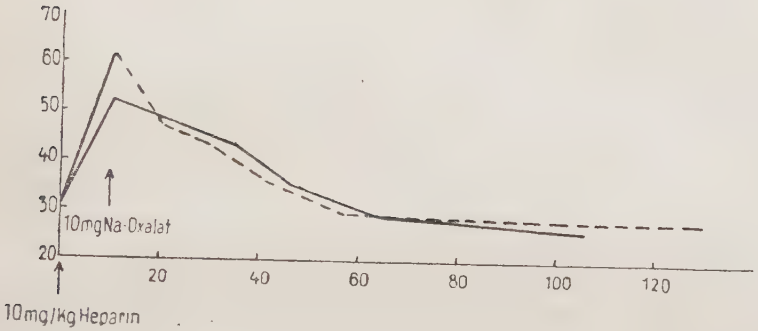

Abb. 8.

Abb. 4—8.

Vergleich des Ablaufs der Heparinwirkung auf die Blutgerinnungszeit mit und ohne Oxalat am selben Hund.

Durchgezogene Linie: Anstieg der Gerinnungszeit unter der Wirkung des Heparins.

Gestrichelte Linie: Weiterer Kurvenverlauf nach Injektion von Natriumoxalat.

Es ist unverkennbar, daß nach der Injektion von Oxalat ein beschleunigter Abfall der Heparinwirkung erfolgt. Diese Hemmung der Heparinwirkung durch Oxalat war in teils stärkerem, teils geringerem Grade, stets aber doch deutlich feststellbar. Lediglich in einem Falle (Abb. 8), in dem allerdings die reine Heparinkurve schon ungewöhnlich flach verlief, war kein nennenswerter Einfluß des Oxalates auf die Heparinwirkung nachweisbar.

Dies Ergebnis der Heparinversuche stimmt mit den früher geschilderten Oxalatversuchen ohne Heparin insofern überein, als zwar ein deutlich faßbarer Effekt vorhanden ist, der sich auch in der Mehrzahl der Fälle reproduzieren ließ. Er ist jedoch nach meinen Versuchen keineswegs so stark und durchschlagend, wie es in den Versuchen der amerikanischen Autoren der Fall zu sein schien.

Es läßt sich also sagen, daß nach intravenöser Injektion von kleinen Oxalaten im Experiment wohl eine Beschleunigung der Blutgerinnung beobachtet werden kann, so daß ein Versuch der therapeutischen Ausnutzung nicht von vornherein abzulehnen ist. Es muß aber für fraglich gehalten werden, ob die Wirkung ausreicht, um den Anforderungen des Chirurgen zu entsprechen.

Diskussion.

In der Literatur ist meines Wissens bezüglich der gerinnungsbeschleunigenden Wirkung von Oxalat nur die eingangs erwähnte Mitteilung in „The New York Times" und die Arbeit von Pickering und Hewitt (1) vorhanden.

Dagegen berichten eine große Anzahl von Autoren (8) über einen gerinnungsbeschleunigenden Einfluß von subkutan, intramuskulär oder intravenös gegebenem Natriumcitrat, das in vitro in analoger Weise wie das Natriumoxalat verwandt wurde. Mit Ausnahme von Leone (8) fanden alle Untersucher übereinstimmend, daß Natriumcitrat in vivo bei bestimmten Dosierungen einen gewissen gerinnungsbeschleunigenden Effekt aufweist, der teilweise mit 50% der normalen Gerinnungszeit angegeben wird.

Zur Erklärung dieser „paradoxen" Wirkung des Natriumcitrats auf die Blutgerinnung werden in den erwähnten Arbeiten 3 Hypothesen besprochen. Nach Rosenthal und Baehr (8) soll das Natriumcitrat eine Schädigung der Thrombocyten bewirken, wodurch auf dem Umwege über die Milz „thromboplastische" Substanz frei wird, in die Blutbahn gelangt und so eine Gerinnungsbeschleunigung hervorruft. Souza und Hocking (8) finden nach Natriumcitrat eine Zunahme der Alkalireserve im Blut, auf die sie die Gerinnungsbeschleunigung zurückführen. Mulli und Standenath (8) nehmen an, daß für die Blutgerinnung ein bestimmtes Verhältnis zwischen den einzelnen Zustandsformen des Blutcalciums erforderlich ist, und daß Natriumcitrat durch Aenderung dieses Verhältnisses die Blutgerinnung beschleunige. Die verschiedenen Hypothesen zei-

gen, daß der Mechanismus der gerinnungsbeschleunigenden Wirkung des Natriumcitrats in vivo heute noch als ungeklärt anzusehen ist.

Bei der bekannten engen Beziehung, die zwischen der Citrat- und Oxalatwirkung besteht, ist anzunehmen, daß die gleichen Hypothesen auch für das Oxalat Geltung haben könnten. Es erscheint mir jedoch unmöglich, nach dem heute vorliegenden Tatsachenmaterial über die Oxalatwirkung in vivo schon so bestimmte Angaben zu machen. Vielmehr glaube ich, mich auf die Vermutung beschränken zu sollen, daß durch das an sich gerinnungshemmende Natriumoxalat im Organismus eine Art „Gegenregulation" ausgelöst wird, die sich im Sinne einer Verkürzung der Blutgerinnungszeit auswirkt. Ueber die Art und Weise, wie dieser Gegenmechanismus wirkt, lassen sich dagegen augenblicklich noch keine Aussagen machen. Es ist jedoch anzunehmen, daß irgend welche endogenen Faktoren bei der gerinnungsbeschleunigenden Wirkung des Oxalates von Bedeutung sind. Dafür spricht wenigstens die Tatsache, daß ich bei Versuchen mit Oxalat in vitro in so niedrigen Konzentrationen, wie ich sie bei den Versuchen in vivo gebraucht hatte, nämlich von 1 : 25 000 bis 1 : 600 000, keine Veränderung der Blutgerinnungszeit beobachten konnte. Es handelt sich also bei der gerinnungsbeschleunigenden Wirkung des intravenös injizierten Oxalates nicht um eine „entgegengesetzte Wirkung kleiner Dosen".

Zusammenfassung.

In Nachprüfung der Angaben amerikanischer Autoren wird an Kaninchen und Hunden der Einfluß intravenöser Oxalatgaben auf die Gerinnungszeit des Blutes untersucht.

1. Das Kaninchen erwies sich als Versuchstier wegen starker individueller Schwankungen der Blutgerinnungszeit vor allem bei wiederholter Blutentnahme ungeeignet.

2. Nach Injektion von 10 mg Natriumoxalat konnte beim Hunde eine deutliche Verkürzung der Gerinnungszeit festgestellt werden, nicht aber nach höheren oder niederen Dosen. Diese Wirkung war auch an Tieren nachweisbar, deren Blutgerinnungszeit durch Injektion von Herapin künstlich verlängert war. Sie war einigermaßen reproduzierbar, ihr Ausmaß aber zu klein, um die großen therapeutischen Erfolge amerikanischer Autoren bei pathologisch verlängerter Gerinnungszeit am Menschen zu erklären.

Literatur.

1. J. W. Pickering und J. A. Hewitt: J. of Physiol. 59, 455 (1924/25).
2. K. Bürker: Pflügers Archiv 118, 452 (1907).
3. E. Wöhlisch: Ergebn. Physiol. 28, 584 (1929).
4. H. Dyckerhoff, N. Goossens und J. Schwantke: Z. exp. Med. 105, 145 (1939).
5. H. Stromberg: Bioch. Z. 37, 218 (1911).
6. M. Reinert und A. Winterstein: Arch. internat. de Pharm. et de Ther. 62, 47 (1939).
7. E. Jorpes: Blutgerinnung. In Flaschenträger, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Z. Zt. im Druck.
8. R. Weil: J. Amer. med. Ass. 64, 425 (1915).

   H. Neuhof und S. Hirshfeld: Zentralorgan f. d. ges. Chir. 12, 227 (1921).

   G. Leone: Ber. Physiol. 13, 448 (1922).

   L. Cheinisse: Zentralorg. f. d. ges. Chir. 20, 206 (1923).

   H. Neuhof und S. Hirshfeld: Zentralorgan f. d. ges. Chir. 20, 333 (1923).

   M. Renaud und Juge: Ber. Physiol. 27, 136 (1924).

   N. Rosenthal und G. Baehr: Arch. of internal med. 33, 535 (1924).

   M. Joannides: Arch. of internal med. 37, 248 (1926).

   B. Sawada: Ber. Physiol. 40, 402 (1927).

   J. Goia und J. Petri: Ber. Physiol. 43, 152 (1928).

   K. Mulli und Fr. Standenath: Kli. Wo. 1933, I, 544.

   J. A. Schterbina und A. A. Babsky: Ber. Physiol. 46, 438 (1935).

   D. de Souza und F. D. M. Hocking: J. of Physiol. 83, 49 (1935).

Lebenslauf.

Als Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr. med. W. von Goeldel wurde ich am 13. Mai 1915 in Berlin geboren. Ab Ostern 1924 besuchte ich das Bismarck-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf, wo ich im Frühjahr 1933 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1933 ließ ich mich für die medizinische Fakultät an der Universität Berlin immatrikulieren. Nach 11 Semestern bestand ich dort das medizinische Staatsexamen (22. Februar 1939.)

Während meiner Medizinalpraktikantenzeit war ich 6½ Monate am Krankenhaus links der Isar in München (Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm) tätig. Seit dem 9. November 1939 arbeite ich am Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Meine Bestallung als Arzt erhielt ich zum 1. September 1939.

Herrn Dozent Dr. H. Druckrey möchte ich für seine freundliche Unterstützung bei Durchführung dieser Arbeit besonders danken.

Rudolph von Goeldel.